

# تأثیر غلظت‌های مختلف عصاره آبی مرزنجوش در آسیب تحت حاد ناشی از استرس اکسیداتیو کادمیم در کلیه موش صحرایی

مهديه رئیس‌زاده<sup>۱\*</sup>، پژمان مرتضوی<sup>۲</sup>، نادیا خادمی<sup>۳</sup>، محمدمهدی فلاح<sup>۴</sup>

## چکیده

با توجه به ایجاد آسیب کلیوی توسط کادمیم، هدف از این مطالعه ارزیابی تأثیر حفاظتی عصاره آبی مرزنجوش در آسیب کلیوی توسط کادمیم در موش صحرایی بود. ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به ۵ گروه برابر شامل کنترل و گروه‌های تیمار ۱ تا ۴ (T1-T4) تقسیم شدند. گروه T1 کلرید کادمیم (۲mg/kg) را به‌طور داخل صفاقی و گروه‌های T2، T3 و T4 به ترتیب علاوه بر کادمیم، عصاره آبی مرزنجوش را با دوزهای ۵۰۰ و ۱۲۵۰ mg/kg از طریق تزریق داخل صفاقی دریافت کردند. در روز آخر حیوانات وزن‌کشی شده و نمونه خون آنها برای تهیه سرم جدا گردید، سپس با دوز بالای نیوپتال سدیم آسان‌کشی شدند. کلیه‌های چپ برای اندازه‌گیری مالون‌دی‌آلدئید، و کلیه راست برای انجام مطالعات آسیب شناسی در فرمالین‌بافر ۱۰٪ پایدار شدند. در پایان دوره، کمترین وزن‌متوسط متعلق به گروه T1 بود و این اختلاف با سایر گروه‌ها معنی‌دار بود. اختلاف آماری معنی‌داری از لحاظ میزان مالون‌دی‌آلدئید بافت کلیه بین گروه T1 با گروه‌های کنترل و T4 وجود داشت ( $P=0/041$ ). غلظت آنتی‌اکسیدان سرم در گروه T4 بیشترین میزان ( $1198/91 \pm 51/45$ ) و در گروه T1 با کمترین مقدار ( $796/41 \pm 40/76$ ) میکرومول بر میلی‌لیتر مشاهده شد که دارای اختلاف معنی‌دار بودند ( $P=0/036$ ). در آسیب‌شناسی بافتی ضایعاتی شامل دژنراسیون توپول‌ها، نکروز و تجمع سلول‌های التهابی مشاهده شد. در گروه‌های T1، T2، T3، کنترل و گروه T4 آسیب وارده به کلیه‌ها به ترتیب با شدت زیاد تا درجات کمتر آسیب، مشاهده شد. بنابراین، نتایج مطالعه نشان داد عصاره مرزنجوش با دوز ۵۰۰ mg/kg می‌تواند به میزان قابل توجه از آسیب‌های کلیوی ناشی از کلرید کادمیم در موش صحرایی جلوگیری کند.

واژگان کلیدی: آسیب کلیه، استرس اکسیداتیو، کادمیم، عصاره آبی مرزنجوش، موش صحرایی

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۱/۷ تاریخ پذیرش: ۹۶/۲/۱۶

## مقدمه

کادمیم، یک آلاینده نگران‌کننده در سراسر جهان است که عامل آلودگی‌های صنعتی و زیست محیطی است. این فلز در

باتری، آبکاری، رنگدانه، پلاستیک، صنعت، کود و دود سیگار وجود دارد (۱۶). با توجه به سمیت کادمیم، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که کادمیم باعث ایجاد استرس اکسیداتیو در کبد، کلیه و بیضه موش صحرایی می‌شود (۱۶). مطالعات پیشین نشان داده است که کادمیم باعث تحریک تولید رادیکال‌های آزاد، در نتیجه آسیب‌های اکسیداتیو لیپیدها، پروتئین‌ها، DNA و آغاز آسیب‌های پاتولوژیک مختلف در انسان و مدل‌های حیوانی می‌شود (۱۶).

مکانیسم‌های مولکولی سمیت کادمیم هنوز به خوبی مشخص نشده است. در مقایسه با فلزات واسطه، اثر اکسیداتیو کادمیم غیر مستقیم و وابسته به جداسدن گروه سولفیدریل (SH) از ترکیبات شیمیایی است (۲۰). روند پاتوبیوشیمیایی آسیب کلیوی کادمیم عمدتاً از طریق القای استرس اکسیداتیو و اثر رادیکال‌های آزاد است (۱۲). کادمیم سیتوزولی به طور غیر مستقیم گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) را تولید می‌کند که این امر قادر به ایجاد آشفته‌گی در وضعیت آنتی‌اکسیدانی درونی و خسارت وارد به لیپیدهای غشاهای بیولوژیکی و تغییر در حمل و نقل مواد از طریق پمپ سدیم-پتاسیم ( $Na^+-K^+ ATPase$ ) است (۲۵). به نحوی که گزارش شده، کادمیم باعث کاهش فعالیت پمپ ATP از در کلیه نیز می‌شود. هم‌چنین نشان داده شده است که تغییرات آنزیم‌های دخیل در روند استرس اکسیداتیو نیز ممکن است در پاتوژنز نفروپاتی ناشی از کادمیم دخالت داشته باشد (۵).

\* ۱- استادیار فلرماکولوژی، گروه علوم پایه، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.

vet\_mr@yahoo.com

۲- دانشیار پاتولوژی، گروه پاتولوژی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

۴- دکتری عمومی دامپزشکی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

محدوديت در اختيار حيوانات بود. موش‌هاي صحرايي به صورت تصادفي در ۵ گروه ۶ تايي به ترتيب زير تقسيم بندي و مورد آزمايش قرار گرفتند.

گروه کنترل (C) آب و غذاي استاندارد را بدون تجويز کادميوم و عصاره دريافت کرد.

گروه آزمايش اول (T1)، کلريد کادميوم ساخت شرک مرک (Lot number: FN1035040) را با دوز ۲ ميلي گرم بر کيلوگرم بصورت تزريق داخل صفاقي در روز دوم و سپس ساليين نرمال را به مدت ۱۰ روز به همان روش دريافت کرد.

گروه آزمايش دوم (T2) کلريد کادميوم ۲ ميلي گرم بر کيلوگرم داخل صفاقي در روز دوم و سپس عصاره مرزنجوش ۱۲۵ ميلي گرم بر کيلوگرم به مدت ۱۰ روز داخل صفاقي دريافت کردند.

گروه آزمايش سوم (T3) کلريد کادميوم ۲ ميلي گرم بر کيلوگرم داخل صفاقي در روز دوم و عصاره مرزنجوش ۲۵۰ ميلي گرم بر کيلوگرم به مدت ۱۰ روز به صورت صفاقي دريافت شد.

گروه آزمايش چهارم (T4) کلريد کادميوم ۲ ميلي گرم بر کيلوگرم داخل صفاقي و عصاره مرزنجوش ۵۰۰ ميلي گرم بر کيلوگرم به مدت ۱۰ روز به صورت صفاقي تجويز شد (۱۹).

در روز دهم موش‌ها وزن گيري شده، خون گيري از قلب حيوانات و جداسازي سرم براي اندازه گيري غلظت آنتي اکسيداني سرم Total capacity antioxidant (TCA) انجام شد. سپس حيوانات با دوز بالاي تيوپنتال سدیم (۱۰۰ ميلي گرم بر کيلوگرم) ساخت شرک ساندوز اتریش (Lot No.: 150566) به روش انساني معدوم شدند. کليه چپ براي اندازه گيري مالون دي آلدئيد (MDA) Malondialdehyde و کليه راست براي انجام مطالعات آسيب شناسي در فرمالين بافر ۱۰٪ قرار گرفت. بعد از فيکس شدن بافت، مقطع گيري و رنگ آميزي هماتوکسين - اتوزين انجام شد. در نمونه‌هاي بافتي با استفاده از ضايعات دژنراسيون لوله هاي اداري، نکروز لوله ها و حضور سلولهاي التهابي امتياز بندي گروهی صورت گرفت (۱۹).

تلاش‌هايي براي به حداقل رساندن شدت سميت کادميوم از طريق افزايش تجزيه و حذف راديکال هاي آزاد با استفاده از عوامل مختلف صورت گرفته است. درمان با شلاته کننده در زماني که سلول به طور مزمین با کادميوم در ارتباط قرار گرفته و کادميوم با متالوتيونین باند شده است، بي اثر می باشد (۱۴). آنتي اکسيدان‌ها موادی هستند که می توانند با عمل مستقيم يا غير مستقيم، از اکسيداسيون مولکول هاي زيستی پيشگيري کنند يا آنرا کاهش بدهند (۱۶). گزارش شده است که درمان با آنتي اکسيدان‌ها با اثرات محافظتي بر روي راديکال هاي آزاد اعمال کننده سميت کادميوم (۲۲، ۱۹، ۴) می تواند در کنترل آسيب‌ها موثر باشند.

جنس مرزنجوش (*Origanum vulgare*) متعلق به خانواده نعنائيان است. از نظر ترکيبات معطر غني بوده و از قرن ها پيش به عنوان ادويه مورد استفاده بوده اند (۱۶). ترکيبات اصلي آن فلاونونويدها، کارواکول و تايمول هستند. در طب سنتي ايران و سرزمين هاي ديگر، گياه به عنوان مقوي، مدر، آرام بخش، ضد عفوني کننده و التيام دهنده زخم ها، ديسمنوره و تاخير در قاعدگي استفاده می شده است. ميزان اسانس *O. vulgare* ۰/۵-۱/۵ درصد است. به عنوان ضد میکروب، آنتي ويروس و آنتي اکسيدان در شرايط برون تنی و درون تنی گزارشاتي از آن وجود دارد (۲۴ و ۱۸، ۱۷، ۳) با توجه به اهميت آسيب کليوي کادميوم، هدف از اين مطالعه بررسي تاثير غلظت‌هاي مختلف عصاره آبي مرزنجوش در آسيب تحت حاد ناشی از استرس اکسيداتيوي کادميم در کليه موش صحرايي بود.

## مواد و روش کار

اين مطالعه از نوع مطالعات تجربی - مداخله گر بود که بر روي ۳۰ سر موش صحرايي نر نژاد ويستار با وزن  $20.0 \pm 3.5$  گرم که در حيوان خانه دانشکده دامپزشکی واحد سنندج طی شرايط استاندارد ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداري می شدند، انجام شد. آب سالم و کنسانتره استاندارد بدون

از نمودار استاندارد غلظت ۱۰۰۰-۱۰۰ میکرومول بر میلی‌لیتر سولفات آهن اندازه‌گیری شد (۷).

روش تهیه عصاره مرزنجوش

گیاه مرزنجوش جمع‌آوری شده از مناطق کوهستانی استان مرکزی بعد از تایید مرکز هرباریوم دانشگاه کردستان در سایه خشک و سپس آسیاب شد. ۴ گرم از پودر گیاه را در آب مقطر ۹۰ درجه ریخته و حجم به ۱۰۰ میلی‌لیتر رسید. بعد از گذشت ۱۰ دقیقه در شرایط ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد (۲ و ۱). داده‌های به دست آمده به صورت میانگین و انحراف استاندارد در نرم افزار SPSS21 تبدیل شد. سپس با کمک روش آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری  $P < 0/05$  مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

### نتایج

در جدول ۱، وزن موش‌ها در قبل و بعد از آزمایش در گروه‌های مختلف مشخص شده است. کمترین وزن بعد از آزمایش با میانگین حدود ۱۹۵ گرم مربوط به گروه دریافت کننده کلرید کادمیوم و بیشترین وزن با حدود ۲۵۵ گرم مربوط به گروه کنترل بود. اختلاف وزن بین گروه کنترل با دریافت کلرید کادمیوم معنی‌دار برآورد شد ( $P < 0/05$ ).

کلیه چپ حیوانات به صورت تازه با کمک هموژناتور به صورت هموژنات بافتی درآمد. به ۵۰۰ میکرولیتر هموژنات بافت کلیه، ۱/۵ میلی‌لیتر تری کلرواستیک اسید ۱۰٪ اضافه و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس ۱/۵ میلی‌لیتر از محلول رویی را برداشته به آن ۲ میلی‌لیتر اسید تیوباربتوریک ۰/۰۶۷٪ اضافه و به مدت ۳۰ دقیقه در بن ماری جوش گذاشته، سپس ۲ میلی‌لیتر آن بوتانول اضافه و بعد از ورتکس شدید، به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۴۰۰۰g سانتریفیوژ و سپس جذب محلول صورتی رنگ رویی در طول موج ۵۳۲ نانومتر خوانده شد. غلظت مالون دی‌آلدئید با استفاده از ۱ و ۱ و ۳ و ۳ ترا اتوکسی پروپان به عنوان استاندارد تعیین و غلظت مالون دی‌آلدئید بر حسب میکرومول بر میلی‌گرم محاسبه شد. محلول استاندارد مالون دی‌آلدئید در غلظت‌های ۲-۰/۲ میکرومولار در اسید سولفوریک ۱۰٪ تهیه شد (۲۱).

اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم

سنجش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی با روش Ferric-reducing ability of plasma (FRAP) که توسط بنزی و همکاران معرفی شده است، انجام شد (۲۱). در این روش، توانایی پلاسما در احیای یون فریک اندازه‌گیری می‌شود. در pH اسیدی، زمانی که کمپلکس FeIII-TPTZ (آهن سه ظرفیتی) به (آهن دو ظرفیتی) FeII احیا می‌گردد، تولید رنگ آبی می‌کند. که در طول موج ۵۹۳ بیشترین جذب نوری را دارد. مقادیر TCA با استفاده

جدول ۱- میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد وزن موش‌های مورد پژوهش قبل و بعد از آزمایش

گروه‌ها	وزن موش در روز اول (گرم)	وزن موش در روز آخر (گرم)
گروه کنترل (C)	۲۲۲/۳۳ $\pm$ ۴/۱۵	۲۵۵/۶۶ $\pm$ ۱/۸۷ a, c, d, b
گروه آزمایش اول (T1)	۲۱۴/۶۶ $\pm$ ۱/۲۸	۱۹۵/۶۶ $\pm$ ۰/۷۶ a, g, h
گروه آزمایش دوم (T2)	۲۳۰ $\pm$ ۵/۵۱	۲۲۷/۳۳ $\pm$ ۴/۷۵ b
گروه آزمایش سوم (T3)	۲۲۴/۳۳ $\pm$ ۲/۹۲	۲۱۷ $\pm$ ۰/۹۶ d, h
گروه آزمایش چهارم (T4)	۲۲۲ $\pm$ ۶/۷۰	۲۳۰/۳۳ $\pm$ ۴/۰۲ c, g

گروه کنترل (C): بدون تیمار

گروه (T1) کلرید کادمیوم ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه سالین نرمال

گروه (T2) کلرید کادمیوم ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و عصاره مرزنجوش ۱۲۵ گرم بر کیلوگرم

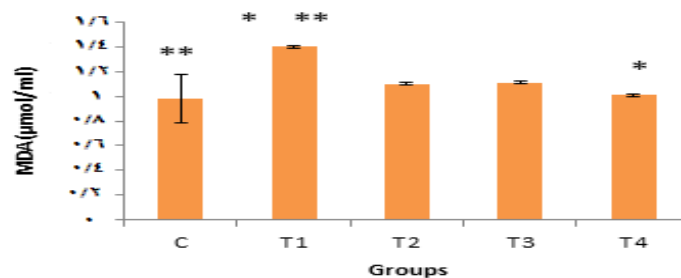
گروه (T3) کلرید کادمیوم ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و عصاره مرزنجوش ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

گروه (T4) کلرید کادمیوم ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و عصاره مرزنجوش ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

حروف مشابه لاتین به صورت ستونی نشان بر اختلاف آماری معنی‌دار ( $P < 0/05$ )

کلریدکادمیوم) برابر با ۱/۴۰ میکرومول بر میلی لیتر بوده که اختلاف آماری معنی داری با گروه کنترل و دریافت کننده عصاره به میزان ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در گروه T4 داشت ( $P < 0.05$ ).

براساس نمودار ۱، میزان مالون دی آلدئید (MDA) در هموژنات بافتی کلیه در کمترین میزان به ۰/۹۸ میکرومول بر میلی لیتر در گروه کنترل و ۱/۰۱ میکرومول بر میلی لیتر در گروه T4 (دریافت کننده عصاره به میزان ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) رسید. بیشترین میزان در گروه T1 (دریافت کننده



نمودار ۱- میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد مالون دی آلدئید در گروه های مختلف آزمایش

گروه کنترل (C): بدون تیمار

گروه (T1) کلرید کادمیوم ۲ میلی گرم بر کیلوگرم به همراه سالیین نرمال

گروه (T2) کلرید کادمیوم ۲ میلی گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و عصاره مرزنجوش ۱۲۵ گرم بر کیلوگرم

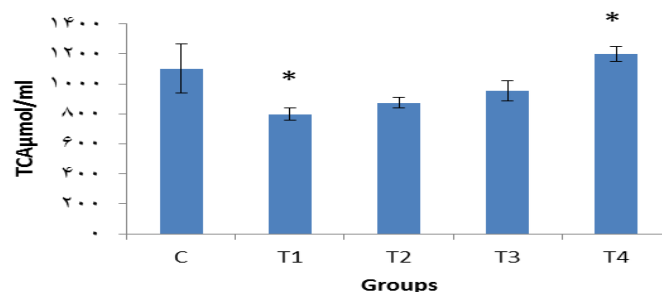
گروه (T3) کلرید کادمیوم ۲ میلی گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و عصاره مرزنجوش ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم

گروه (T4) کلرید کادمیوم ۲ میلی گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و عصاره مرزنجوش ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم

\* / \*\* / \*\*\* نشان بر معنی دار بودن اختلاف آماری گروه های هم ستاره با یکدیگر است.

کلریدکادمیوم (T1) به میزان ۷۹۶ میکرومول بر میلی لیتر است. اختلاف مقادیر ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم بین گروه T4 و T1 معنی دار برآورد شد ( $P = 0.036$ ).

در نمودار ۲، ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم در گروه های مختلف مقایسه شده است. در این نمودار بیشترین ظرفیت آنتی اکسیدانی حدود ۱۱۹۸ میکرومول بر میلی لیتر مربوط به گروه T4 و کمترین ظرفیت آنتی اکسیدانی متعلق به گروه



نمودار ۲- میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم در گروه های مختلف آزمایش

گروه کنترل (C): بدون تیمار، گروه (T1) کلرید کادمیوم ۲ میلی گرم بر کیلوگرم به همراه سالیین نرمال، گروه (T2) کلرید کادمیوم ۲ میلی گرم بر کیلوگرم

داخل صفاقی و عصاره مرزنجوش ۱۲۵ گرم بر کیلوگرم، گروه (T3) کلرید کادمیوم ۲ میلی گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و عصاره مرزنجوش ۲۵۰ میلی گرم

بر کیلوگرم، گروه (T4) کلرید کادمیوم ۲ میلی گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و عصاره مرزنجوش ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم

\*\* نشان بر اختلاف آماری معنی دار گروه ها با یکدیگر است.

جدول ۲- سطح‌بندی گروه‌ها براساس شاخص‌های پاتولوژیک موجود

گروه‌های آزمایش					امتیاز	ملاک ارزیابی	شاخص
T4	T3	T2	T1	C			
					۰	عدم دژنراسیون	
					۱	کمتر از ۲۵٪	
۱	۱	۱	۲	۰	۲	بین ۲۵ تا ۵۰٪	دژنراسیون لوله‌ها
					۳	بین ۵۰ تا ۷۵٪	
					۴	بیش از ۷۵٪	
					۰	عدم حضور	
					۱	خفیف (کمتر از ۲۵٪)	
					۲	خفیف (بین ۲۵ تا ۵۰ درصد)	
۱	۱	۱	۱	۰	۰	درصد	سلول‌های التهابی
					۳	متوسط (بین ۵۰ تا ۷۵ درصد)	
					۴	برجسته (بیش از ۷۵ درصد)	
					۰	عدم نکروز	
					۱	کمتر از ۲۵٪	
۰	۱	۱	۱	۰	۲	بین ۲۵ تا ۵۰٪	نکروز
					۳	بین ۵۰ تا ۷۵٪	
					۴	بیش از ۷۵٪	
۲	۳	۳	۴	۰		جمع امتیاز	

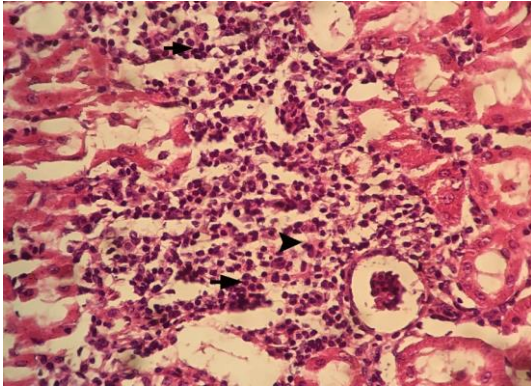
گروه کنترل (C): بدون تیمار

گروه (T1) کلرید کادمیم ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به همراه سالین نرمال

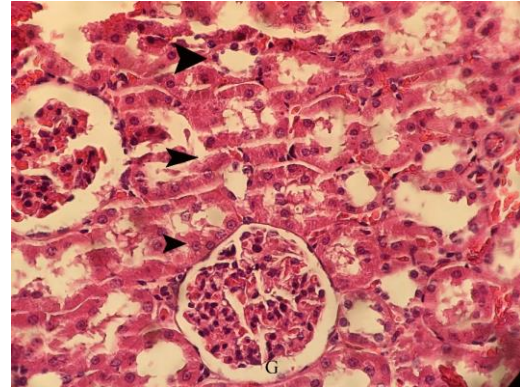
گروه (T2) کلرید کادمیم ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و عصاره مرزنجوش ۱۲۵ گرم بر کیلوگرم

گروه (T3) کلرید کادمیم ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و عصاره مرزنجوش ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

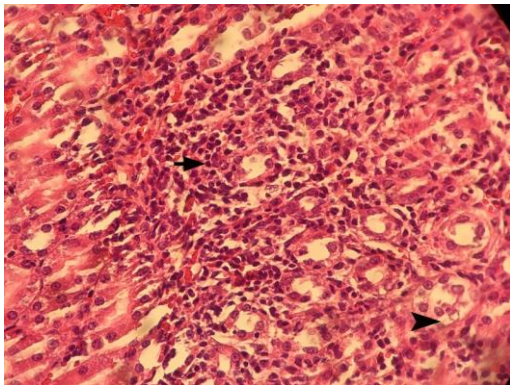
گروه (T4) کلرید کادمیم ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و عصاره مرزنجوش ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم



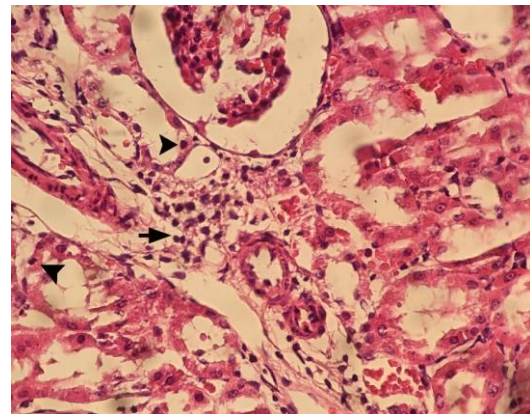
نگاره ۴- بافت کلیه در گروه T3، نکروز برخی از لوله‌های ادراری (نوک پیکان) و نفوذ سلولهای التهابی تک هسته ای (پیکان) دیده می‌شوند (H&E×40).



نگاره ۱- بافت کلیه در گروه کنترل، گلومرول‌ها سالم بوده (G) و لوله‌های ادراری (پیکان) بصورت طبیعی دیده می‌شوند (H&E×40).



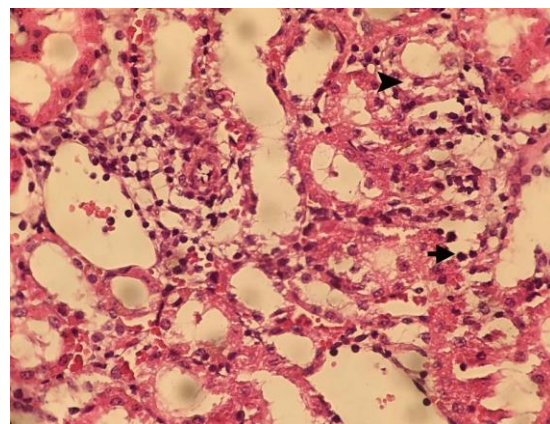
نگاره ۵- بافت کلیه در گروه T4، دژنراسیون برخی از لوله‌های ادراری (نوک پیکان) و نفوذ اندک و کانونی سلولهای التهابی تک هسته ای (پیکان) دیده می‌شوند (H&E×40).



نگاره ۲- بافت کلیه در گروه T1، نکروز لوله‌های ادراری (نوک پیکان) و نفوذ سلولهای التهابی تک هسته ای (پیکان) دیده می‌شوند (H&E×40).

### بحث

کادمیم یکی از فراوان ترین فلزات سمی آلوده کننده محیط زیست است که بر روی اندام های مختلف بدن از جمله کلیه توانایی آسیب دارد (۸). این فلز در هوا، آب آشامیدنی، خاک، گیاهان و تولیدات دامی یافت می‌شود. گردش کادمیم در سیستم‌های زیست محیطی از طریق منابع اصلی صنایع معادن، ذوب فلزات و استفاده‌های صنعتی افزایش پیدا می‌کند. منابع در معرض این فلز، شامل غذاهای دریایی، دود سیگار و نوشیدنی‌هاست (۲۶). با توجه به اهمیت کنترل این



نگاره ۳- بافت کلیه در گروه T2، دژنراسیون (نوک پیکان) و نکروز (پیکان) سلولهای اپیتلیال برخی از لوله‌های ادراری و نفوذ اندک سلولهای التهابی تک هسته‌ای دیده می‌شوند (H&E×40).

در پژوهشی که ocana و همکاران سال ۲۰۱۰ انجام دادند به این نتیجه رسیدند که کاهش سنتز پیش فاکتورهای التهابی از جمله TNF-alpha, beta, IL-1 و IL-6 به خوبی می‌تواند سبب افزایش تولید سایتوکین IL-10 شده که به عنوان فاکتور ضدالتهابی در نظر گرفته می‌شود. بنابراین ترکیبات موجود در عصاره ارگانو (مرزنجوش) اثرات ضدالتهابی خوبی را از خود نشان می‌دهند (۹ و ۱۵). براساس مطالعه حاضر نیز عصاره آبی مرزنجوش با کاهش سلول‌های التهابی در آسیب کلیه‌ای ناشی از کادمیم موثر بوده به نحوی که با افزایش دوز عصاره میزان سلول‌های التهابی در درجات کمتری در بافت کلیه دیده شد.

در پژوهش نصر و همکاران در سال ۲۰۱۵ در خصوص بررسی اثرات ضد فشار خون و ضد سنگ سازی عصاره مرزنجوش بر روی موش صحرایی، اعلام نمودند که عصاره اتانولی، ان - هگزانی و آبی مرزنجوش می‌تواند سبب جلوگیری آسیب‌های مواجهه با سموم شود. به نحوی که سبب کنترل افت وزن و کاهش اشتها در حیوان شده و هم چنین اوره سرم، اسید اوریک و سطح کراتینین کاهش یافته و از تجمع سنگ‌های ادراری در کلیه نیز کاسته شده است. این اثرات به خواص آنتی‌اکسیدانی عصاره‌های مختلف گیاه که سبب کنترل آسیب بافتی کلیه و تغییرات بیوشیمیایی ناشی از آن می‌شود، نسبت داده شده است (۱۳).

در مطالعه‌ای که زربان و همکاران در سال ۱۳۸۳ در ارتباط با بررسی اثرات آنتی‌اکسیدانی ۲۸ گیاه دارویی ایران انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که در شرایط برون تنی در بین عصاره‌های آبی گیاهان مورد مطالعه به ترتیب مرزنجوش، گل سرخ، مریم گلی، داروآش، اکلیل‌الملک، برگ گردو و سرخ ولک بیشترین اثرات آنتی‌اکسیدانی را از خود نشان دادند و همبستگی مثبت و معنی‌داری بین قدرت آنتی‌اکسیدانی عصاره‌های آبی و الکلی آنها به دست آمد (۲).

آسیب در کلیه، هدف از این مطالعه بررسی اثرات عصاره مرزنجوش بر روی آسیب تحت حاد کلیوی ناشی از کادمیم در موش صحرایی بود.

نتایج پژوهش‌های گذشته نشان از استرس اکسیداتیو ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن در حضور کادمیم داشته است که این امر می‌تواند مسئول اثرات سمی فلز کادمیم در اندام‌های مختلف بدن باشد (۲۸ و ۲۷). عمل نفروتوکسیک کادیوم از طریق آسیب مستقیم به میکروویلی‌ها و وزیکول‌های داخل سلولی (۱۰) بروز کرده و به طور غیر مستقیم نیز باعث مهار فعالیت حمل و نقل از طریق تغییرات در سیالیت غشا با اتصال به فسفولیپیدهای غشایی و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی غشاء می‌شود (۲۳).

براساس نتایج این پژوهش، در گروه دریافت کلرید کادمیم بیشترین آسیب استرس اکسیداتیو و به تبع آن بیشترین غلظت MDA دیده شد. در این گروه ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم نیز در حداقل میزان اندازه‌گیری شد. وزن حیوانات در این گروه به سبب کاهش اشتها نسبت به سایر گروه‌ها کمتر شد و این اختلاف با سایر گروه‌ها و گروه کنترل در بیشتر موارد معنی‌دار بود.

Ivanova و همکاران در پژوهشی که فعالیت آنتی‌اکسیدان و محتوی ترکیبات فنلی ۲۱ عصاره مورد استفاده در فیتوتراپی (برای درمان اختلالات تنفسی، گوارشی و بیماری‌های التهابی) را با روش TEAC بررسی کردند اعلام نمودند، O. vulgare از جمله گیاهانی می‌باشد که دارای بیشترین محتوی فنلی و خواص آنتی‌اکسیدانی است (۱۱).

Aslam و همکاران در سال ۲۰۱۱ به این نتیجه رسیدند که عصاره مرزنجوش باعث مهار تشکیل کریستال‌های اگزالات کلسیم در کلیه می‌شود. هم چنین، عصاره مرزنجوش با اثرات آنتی‌اکسیدانی خود سبب حفاظت از بافت اپیتلیال توبول‌های کلیه شده به نحوی که می‌تواند به جلوگیری از تشکیل سنگ کلیه و آسیب بافتی ناشی از آن کمک کند (۶).

- 3- Alma, M.H., Mavi, A., Yildirim, A., Digrak, M., Hirata, T. (2003): Screening chemical composition and in vitro antioxidant and antimicrobial activities of the essential oils from *Origanum syriacum* L. Growing in Turkey. *Biol. Pharm. Bull.* 26: 1725 - 9.
- 4- Asagba, S.O., Adaikpoh, M.A., Kadiri, H., Obi, F.O. (2007): Influence of aqueous extract of *Hibiscus sab dariffa* L. petal on cadmium toxicity in rats. *Biol. Trace. Elem Res.* 115:45-57.
- 5- Asagba, S.O., Eriyamremu, G.E., Adaikpoh, M.A., Ezeoma, A. (2004): Levels of lipid peroxidation, superoxide dismutase, and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase in some tissues of rats exposed to a Nigerian-like diet and cadmium. *Biol Trace Elem Res.* 100(1):75-86.
- 6- Aslam, K., Samra, B., Saeed, R., Khan Anwar H.G. (2011): Antiurolithic activity of *Origanum vulgare* is mediated through multiple pathways. *BMC Complement Altern Med.* 11: 96.
- 7- Benzie, IFF., Strain, J.J. (1996): The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. *Analyt Biochem.* 239: 70-76.
- 8- Järup, L., Alfvén, T., Persson, B., Toss, G., Elinder, CG. (1998): Cadmium may be a risk factor for osteoporosis. *Occup Environ Med.* 55(7):435-9.
- 9- Hatami VM. *Secret health with herbs.* 5nd ed. Esfahan: Fahmideh Shahid Publishing; 2002: 250-258.
- 10- Herak-Kramberger, C.M., Sabolic, I. (2001): The integrity of renal cortical brush-border and basolateral membrane vesicles is damaged in vitro by nephrotoxic heavy metals. *Toxicology.* 156(2-3):139-47.
- 11- Ivanova, D., Gerova, D., Chervenkov, T., Yankova, T. (2005): Polyphenols and antioxidant capacity of Bulgarian medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 96: 145 - 50.
- 12- Manca, D. (1991). Studies on lipid peroxidation in rat tissues following administration of low and moderate doses of cadmium chloride. *Toxicology.* 67:303-23.

در مطالعه حاضر نیز استفاده از عصاره آبی مرزنجوش سبب کاهش غلظت مالون دی آلدئید موجود در بافت کلیه به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو لیپیدها شد. همچنین عصاره مرزنجوش با افزایش غلظت آنتی‌اکسیدانی سرم از آسیب استرس اکسیداتیو کادمیوم که منجر به نکروز و دژنراسیون توبول های کلیه شده است، جلوگیری کرد. با توجه به نتایج مطالعه کادمیوم می‌تواند سبب آسیب کلیوی شده و استفاده از عصاره مرزنجوش به عنوان یک آنتی اکسیدان طبیعی می‌تواند در کنترل این آسیب‌ها موثر باشد. عصاره مرزنجوش با توجه به خواص آنتی اکسیدانی ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی خود همچنین به عنوان یک ماده ضدالتهاب که در مطالعات گذشته نیز به آن پرداخته شده است، در دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از آسیب کلیوی ناشی از فلز سنگین کادمیوم جلوگیری کرد، به نحوی که آسیب وارده تا حدود زیادی کاهش یافت. در خصوص مصرف عصاره با دوز ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تفاوت در شاخص استرس اکسیداتیو و ظرفیت آنتی اکسیدانی بسیار ناچیز بوده به نحوی که در مطالعات آسیب شناسی نیز جراحات ناچیز بوده و در یک محدوده قرار داشتند. نتایج بدست آمده از این تحقیق نشان داد که عصاره مرزنجوش در دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌تواند در کنترل استرس اکسیداتیو کادمیوم در بافت کلیه اثربخشی مناسبی نشان دهد.

## فهرست منابع

- ۱- رادگری کاشانی، ا.، انصاری، م.، مهران نیا، ک. (۱۳۹۲): بررسی اثرات ناهنجاری زایی عصاره گیاه دارویی مرزنجوش بر جنین‌های موش سوری، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه تهران، ۵۰۸-۵۰۲: ۷۱(۸).
- ۲- زربان، ا.، ملکانه، م.، حسن پور، م.، نجاری، م. ت.، آبد، م. (۱۳۸۳): ارزیابی خواص آنتی اکسیدان ۲۸ مورد از گیاهان دارویی ایران، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، ۱۱(۱) (پیاپی ۱۸): ۱۳-۵.



- 13- Naser, A., El Sawy Usama, Y., Shaheen Waheed, A., Filimban Waleed, H., El Malki Eslam, A. Header and Mohamed E. El-Boshy. (2015): Antiurolithic and antihypertensive activities of *Origanum vulgare* on urolithic rats. *J. Med. Plants Res.* 9(38): 986-997
- 14- Nordberg, G.F. (1984): Chelating agents and cadmium toxicity: problems and prospects. *Environ Health Perspect.* 54: 213–8.
- 15- Ocaña-Fuentes, A.I., Arranz-Gutiérrez, E., Señorans, F.J., Reglero, G. (2010): Supercritical fluid extraction of oregano (*Origanum vulgare*) essential oils: anti-inflammatory properties based on cytokine response on THP-1 macrophages. *Food Chem Toxicol.* 48(6):1568-75.
- 16- Ognjanović, B.I., Marković, S.D., Etordević, N.Z., Trbojević, I.S., Stajin, A.S., Sačić, Z.S. (2010): Cadmium-induced lipid peroxidation and changes in antioxidant defense system in the rat testes: protective role of coenzyme Q(10) and vitamin E. *Reprod Toxicol.* 29(2):191-7
- 17- Padulois, S. (1997): Proceeding of the IPGRI International Workshop on Oregano. Rome. Italy: 84 - 6.
- 18- Papageorgio, G., Botsoglou, N., Govaris, A., Giannenas, I., Iliadis, S., Botsoglou, E. (2003): Effect of dietary oregano oil and  $\alpha$ -tocopheryl acetate supplementation on iron-induced lipid oxidation of turkey breast, thigh, liver and heart tissues. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 87: 324 - 35.
- 19- Renugadevi, J., Milton Prabu, S. (2009): Naringenin protects against cadmium induced oxidative renal dysfunction in rats. *Toxicology.* 256:128–34.
- 20- Rikans, L.EI., Yamano, T. (2000): Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity: *J Biochem Mol Toxicol.* 14(2):110-7.
- 21- Satoh, K. (1987): Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin. Chim. Acta.* 90: 37-43.
- 22- Sen Gupta, R., Sen Gupta, E., Dhakal, B.K., Thakur Ahnn, J. (2004): Vitamin C and vitamin E protect the rat testes from cadmium-induced reactive oxygen species. *Mol. Cell.* 17: 132-139.
- 23- Shaikh, Z.A., Vu, T.T., Zaman, K. (1999): Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 154:256–63.
- 24- Steinar, D., Senoo, H., Wake, K., Kari, H., Blomhoff, R. (2003): Several culinary and medicinal herbs are important sources of dietary antioxidants. *J. Nutr.* 133: 1286 - 90.
- 25- Stohs, S.J., Bagchi, D. (2010): Oxidative mechanisms in the toxicity of metal-ions. *Free Radic Biol Med.* 18:321–36.
- 26- Waalkes, MP. (2000): Cadmium carcinogenesis. *J. Inorg. Biochem.* 79:241–4.
- 27- Wang, Z., Zhang, Z., Fu, Z., Luo, W., Zhang, X. (2004): Flow-injection chemiluminescence determination of aminomethylbenzoic acid and aminophylline based on N-bromosuccinimide-luminol reaction. *Talanta.* 27. 62(3):611- 20.
- 28- Wätjen, W., Beyersmann, D. (2004) : Cadmium-induced apoptosis in C6 glioma cells: influence of oxidative stress. *Biometals.* 17(1):65-78.

